

可降解高分子材料在心血管治疗植介入器械中的应用

王云兵, 郭高阳

(四川大学 国家生物医学材料工程技术研究中心, 四川 成都 610064)

摘要: 可降解心血管治疗植介入器械已经成为医疗器械开发中的热点。生物医学材料是可降解心血管治疗植介入器械的核心。总结了相关可降解高分子材料的化学物理性质以及降解特性, 讨论了可降解心血管植介入器械预期功能与材料性质的关系, 并指出了未来可降解医用高分子材料面临的挑战与发展方向。

关键词: 生物医学材料; 可降解高分子; 心血管治疗植介入器械

中图分类号: R318

文献标志码: A

Application of Biodegradable Polymeric Materials in Interventional Medical Devices for Cardiovascular Therapy

WANG Yunbing, GUO Gaoyang

(National Engineering Research Center for Biomaterials, Sichuan University, Chengdu 610064, China)

Abstract: Degradable cardiovascular interventional devices have become a hot topic in medical device development. Biomedical materials are the core of degradable cardiovascular interventional devices. This paper summarizes the chemical and physical properties as well as the degradation characteristics of related degradable polymeric materials, and discusses the relationship between the expected functions of degradable cardiovascular interventional devices and the properties of degradable polymeric materials. Finally, it points the challenges and future development directions of biodegradable polymeric materials to provide reference for relevant practitioners.

Key words: biomedical materials; degradable polymers; cardiovascular interventional devices

心血管疾病是全球范围内最主要的死亡原因之

一, 其导致的死亡占比已超过 40%。我国心血管疾病患者已超过 3.3 亿人, 每年该疾病导致的死亡人数超过 400 万^[1]。心血管植介入器械能够通过植入人造材料修复或者替代病变的心血管组织, 是终末期心血管疾病最为有效的治疗方式, 其中血管支架、人工小血管和心脏封堵器等植介入器械可用于治疗冠脉血管疾病和先天性心脏病等, 近年来需求量日益增长。

传统的心血管植介入器械大多由不可降解材料制备, 植入后作为异物永久留存体内, 容易引起慢性炎症反应, 造成周围组织结构功能损伤; 且不具备天然心血管组织的生物活性和生理功能, 无法像自体组织一样生长代谢修复, 容易出现结构衰败以及血栓等问题, 制约了其在临床的进一步应用^[2]。例如金属冠脉支架植入后有可能引发晚期再狭窄和血栓风险^[3]; 金属封堵器植入后有可能造成心脏组织磨损和房室传导阻滞^[4]; 聚四氟乙烯人工小血管存在血栓和狭窄问题等, 导致远期通畅率较低^[5]。可降解心血管植介入器械在植入前期能够依靠装置自身的机械性能临时性修复或替代天然心血管组织, 恢复或改善其血流动力学功能, 同时引导周围组织愈合、修复和重塑, 达到新状态下的组织生长代谢稳态, 随后植入材料在体内逐渐降解吸收, 实现心血管组织结构修复再生和正常生理功能重建, 从而克服了传统心血管植介入器械终身留存于体内的问题。

1 可降解高分子材料的种类与特性

可降解脂肪族聚酯组成成分确定, 制备过程可控, 具有良好的机械性能和一定的生理环境稳定性, 生物相容性良好, 降解产物安全, 这些优势使得它们被广泛应用于可降解心血管植介入医疗器械的制备。目前已被批准应用于人体植入的可降解脂肪族

收稿日期: 2023-08-12

第一作者: 王云兵, 男, 教授, 博士生导师, 工学博士, 主要研究方向为心血管材料及器械。

E-mail: yunbing.wang@scu.edu.cn



论文
拓展
介绍

聚酯主要包括聚乳酸(PLA),聚对二氧环己酮(PDO)、聚己内酯(PCL)和聚羟基乙酸(PGA),它们的化学结构组成、机械物理性质和降解吸收周期

等性质均有明显差别(表1)^[6-9],因此适合用于构建具有不同功能的可降解心血管植入器械。

表1 临床使用的可降解高分子材料的物理性质和降解周期

Tab. 1 Physical properties and degradation period of clinically used biodegradable polymer materials

聚合物名称	熔点/°C	玻璃化转变温度/°C	拉伸强度/MPa	模量/GPa	降解周期/月
左旋聚乳酸(PLLA)	173~178	60~65	50~70	3.0~4.0	>24
聚对二氧环己酮(PDO)	110	-10~0	30~40	1.0~2.0	6~12
聚己内酯(PCL)	53~63	-65~-60	约20	约0.4	>24
聚羟基乙酸(PGA)	225~230	35~40	约115	约7.0	6~12

1.1 聚乳酸(PLA)

PLA是一种热塑性聚酯材料,其中乳酸重复单元可分为D型和L型两种构型,即左旋聚乳酸(PLLA)和右旋聚乳酸(PDLA),重复单元的旋光特性对聚乳酸的物理性质有显著影响^[10-11]。同种手性单元组成的PLLA或者PDLA均聚物由于立体规整性好,呈现半结晶状态,具有较高的拉伸强度(50~70 MPa)和模量(3~4 GPa),且玻璃化转变温度(60 °C)高于体温,因此可应用于需要承受高应力的强支撑性心血管医疗器械的制备,而外消旋聚乳酸(PDLLA)结晶性能和力学性能均弱于PLLA。水解是PLA体内降解的主要形式,水分子首先进攻PLA聚合物中的无定形部分,然后从结晶区域的边缘逐渐向中心渗透,因此高结晶度的PLA降解周期也较长,PLLA通常需要两年以上才能完全降解吸收。PLLA的初始力学性能在体内一般能够维持6个月,而PDLA的初始力学性能仅能维持1~2个月^[12],在这个过程中会出现分子量的降低但不会产生明显的质量损失,随着植入时间延长,PLA会逐渐水解为乳酸单体,最终被人体代谢为二氧化碳和水,排出体外,具有良好的生物相容性。

1.2 聚对二氧环己酮(PDO)

PDO主链结构中含有大量醚键和酯键,因此具有较高的链柔性,同时也赋予其良好的结晶性能^[13]。PDO的玻璃化转变温度约为-10 °C左右,结晶度较高(55%),力学性能较好,拥有较高的拉伸强度和模量(1~2 GPa),具备一定的力学支撑性能^[9,14]。PDO在体温下处于高弹态,具有一定的形状记忆能力。PDO材料在体内可以维持约3个月左右的力学支撑性,植入后6~12个月被人体吸收^[15]。以往研究表明PDO降解产物安全,引起的炎症反应较为轻微^[16-17]。

1.3 聚己内酯(PCL)

PCL的重复单元为含有6个碳的直链结构,具

有良好的链柔性和规整的结构,链段之间的偶极作用较强,因此结晶性能良好。PCL的熔点和玻璃化转变温度较低,分别为53~63 °C和-60~-65 °C,在室温下处于高弹态,其拉伸强度(20 MPa)和模量(400 MPa)较低,但具有高延伸率(1 000%)^[18],在大应力作用下容易产生变形,因此更适合用作心血管软组织替代物。PCL的体内降解机理与PLA类似,均通过酯键水解进行,然而由于其主链化学结构更为疏水,其降解周期较长,一般需要数年才能被人体降解吸收^[19]。

1.4 聚羟基乙酸(PGA)

PGA的重复单元为直链性结构,由于没有甲基侧基,PGA的聚合物链可以紧密地排列在一起,导致它有很高的结晶度(45%~55%)和高的热稳定性(熔点范围220~230 °C)以及高机械强度(115 MPa)和刚度(7 GPa)^[20]。PGA主要通过水解进行降解,机械性质下降迅速,体内降解速率快于体外降解速度,因此推断其降解过程可能有酶的参与。PGA植入体内1个月后强度已明显减弱,6~12月完全降解吸收^[21],最终形成的降解产物羟基乙酸可以通过尿液排出,具有较高的安全性。

2 可降解心血管植入器械的材料性能要求

为了使可降解心血管治疗器械植入人体后能够发挥预期功能,在选择和制备用于构建可降解心血管医疗器械的高分子材料时,需要着重考虑材料的机械性能、降解性能和生物性能(图1)。

2.1 机械性能

植入早期,可降解心血管治疗器械应当与不可降解器械具有类似的机械功能,例如血管支架应当具备良好的力学支撑性能和介入输送性能^[22-23],人工小血管需要具有与天然血管组织相似的力学顺应性

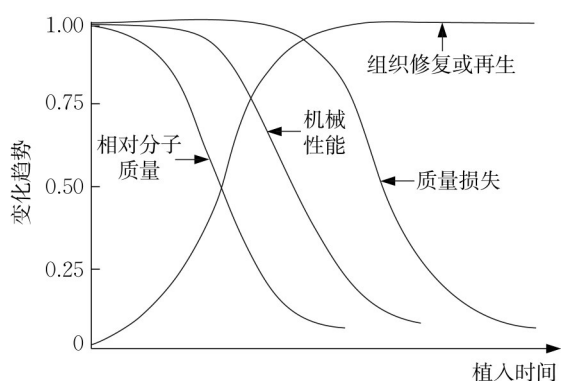


图 1 可降解高分子材料植入后机械性能、降解性能和生物性能变化情况

Fig. 1 Changes in mechanical properties, degradation performance, and biological effect of biodegradable polymer materials after implantation

并能够承受血管压力^[24],介入心脏封堵器需要能够牢固锚定心脏组织缺损部位并阻断血流通过^[25]。可降解高分子材料的机械性能对其制备的器械性能有决定性影响,因此合适的机械性能是可降解高分子材料能够用于心血管植介入器械构建的前提。

2.2 降解性能

可降解心血管治疗器械在植入体内一定时间后,其力学性能会随着材料降解逐渐下降。如材料降解过快而组织修复再生不足,则会存在碎片脱落至血管中的风险,无法实现预期功能;如材料降解周期过长,则降解产物有可能会对周围组织造成持续炎症刺激反应,引起心脏或血管组织功能失常,导致出现血栓、组织过度增生或心脏节律紊乱等问题,并发症风险较高。因此,可降解高分子材料的降解周期应当与心血管组织修复再生过程相匹配。

2.3 生物性能

可降解心血管治疗器械作为外部材料植入人体后会引起炎症反应,虽然适度的炎症反应对于心血管组织修复愈合是必需的^[26],然而过度的炎症反应可能会造成组织过度增生、纤维化或者内皮化困难,无法形成具有正常结构和生理功能的心血管组织,导致发生血栓、狭窄和心律失常等并发症风险^[27-29]。此外,可降解高分子材料与血液接触后也可能引起蛋白黏附、血小板激活和凝血级联反应,导致急性血栓生成,需要尽快内皮化以形成天然血管屏障^[30-31],缩短抗凝药物的服用时间。因此,可降解高分子材料植入后应当具有温和的炎症反应以及良好的抗凝血、促内皮化性能。

3 典型可降解心血管植介入器械

3.1 全降解血管支架

全降解血管支架已成为心血管支架领域的研究热点(图2)。相较于传统的金属支架,全降解支架在恢复血管功能后能够自然降解,减少植入物和血管的长期相互作用,降低再狭窄和血栓形成的风险。理想的全降解血管支架在植入后其力学性能变化应当与血管重建过程匹配,植入前期力学支撑性能与金属支架相当(通常6个月以内),维持血管通畅;随着支架材料降解,其径向支撑力逐渐降低,血管开始重构(6个月至1年);最终支架被人体组织完全吸收,血管重建并恢复其正常生理脉动功能(1~3年)^[32]。支架植入前期主要发挥力学支撑的作用,为了满足这一要求,支架材料应当具有高模量,并在植入后前6个月内力学性能不发生明显衰减。此外,全降解支架需被压握在球囊上,然后输送至病变血管部位进行扩张,压握扩张过程中支架变形量较大,因此对可降解材料的韧性也提出了较高的要求。目前全降解冠脉支架产品例如乐普的Neovas等采用PLLA可降解高分子作为支架材料^[33],PLLA具有刚性高的特点,在植入初期可为支架提供足够的力学支撑性能,满足冠脉支架的基本功能需求,再进一步结合结构设计优化和材料加工成型技术,可改善PLLA支架的耐形变能力,从而满足介入输送的要求,最终获得能够应用于临床的全降解支架产品。

3.2 组织工程人工小血管

通过可降解高分子材料构建组织工程血管,能够恢复血管的正常功能,可为冠心病的治疗提供新的选择。大部分可降解合成高分子材料能够通过静电纺丝技术制备成柔性多孔的人工小血管,且力学强度能够承受正常的血流压力。然而,可降解高分子材料制备的组织工程小血管依然存在一些不足,主要体现在其顺应性与天然血管存在明显的适配性差异,容易引起吻合口血流动力学紊乱,且植入后的炎症反应会导致内膜过度增生和内皮化延迟,导致血栓和狭窄发生风险,长期通畅率较差,目前尚未进入大规模临床应用^[34-36]。耶鲁大学Niklason教授提出了体外组织工程制备无细胞人工血管的策略^[37-38],通过在循环应力条件下将人源平滑肌细胞(SMC)在PGA聚合物骨架上培养7~10周后,脱细胞去除血管中的细胞和抗原成分,最终得到不含细胞的人工血管材料(图3~5)。图4b~4c分别为4a中的B、C、D、E的电镜图片。图5中的a、m分别表示血管

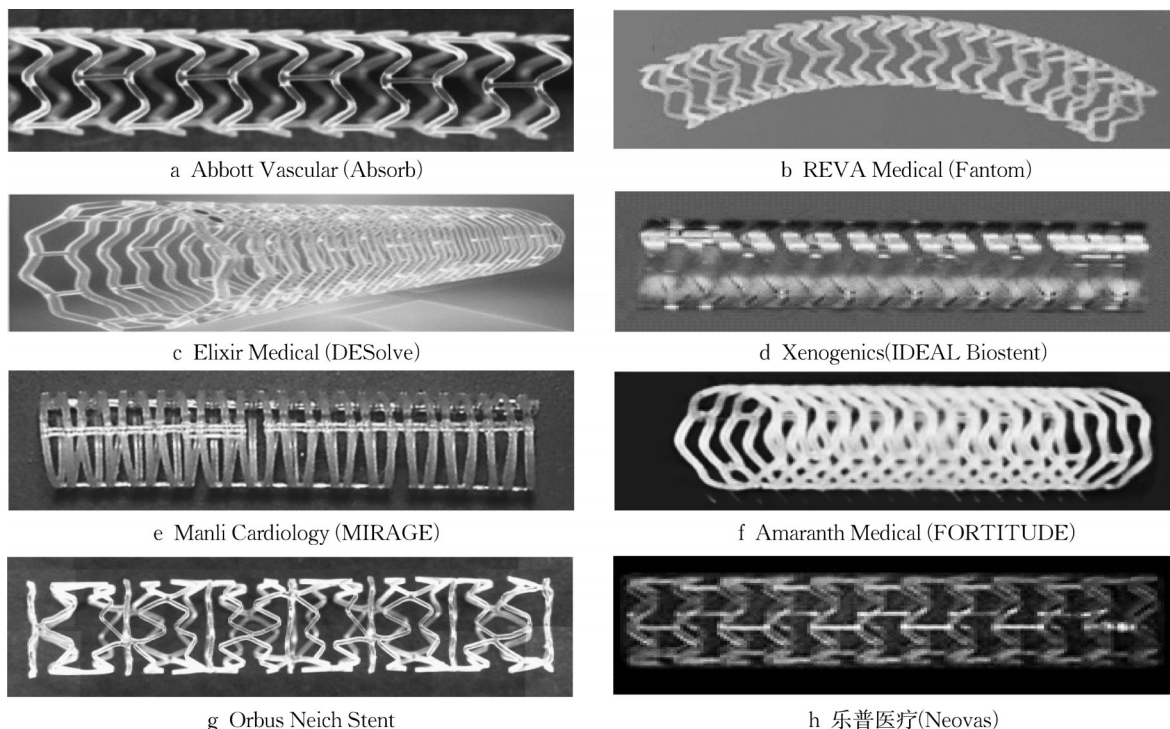
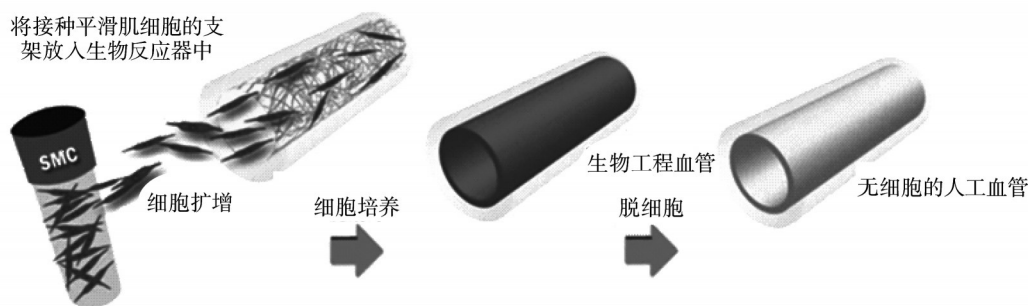


图2 全降解聚合物血管支架

Fig. 2 Fully degradable polymer vascular stents

外膜层(neoadventitia)和中膜层(medial layer),它们的边界用虚线标示。从图5中黑色箭头标识的区域可以看到血管已经与周围脂肪组织或上皮组织发生融合,其中插图是星号标识区域的放大图片。通过

该方法得到的人工血管结构组成和机械性能与天然血管相似,同时具有低的炎症反应,目前该人工血管已经开展了用于血液透析通路的临床试验^[39-41],在冠状动脉搭桥手术中的应用尚处于临床前研究阶段。

图3 无细胞人工血管构建策略示意图^[38]Fig. 3 Steps in construction of human acellular vessel^[38]

3.3 全降解心脏封堵器

心脏封堵器是治疗先天性心脏结构缺损或防治心源性卒中的有效方式,现有心脏封堵器通常采用不可降解镍钛合金材料制备,植入患者心脏后永久留存于体内,易引起组织磨损穿孔等远期并发症^[42-43],全降解封堵器在引导组织修复封堵完全后降解吸收,避免了传统金属封堵器带来的远期并发症风险,有望为先天性心脏结构缺损修复和心源性卒中防治提供更为先进的治疗方案,是心脏封堵器发

展的必然趋势。全降解心脏封堵器的主要组件为框架和阻流膜,框架一般为丝材编织的网状结构,能够锚定和贴合心脏植入部位;阻流膜位于框架结构内部,可以阻挡血流通过,框架和阻流膜的功能相互配合能有效封堵缺损部位。理想的全降解心脏封堵器在植入后的急性炎症期应当发挥即刻封堵功能,确保其牢固锚定在心脏缺损处并阻挡血流通过;在组织生长期心脏组织开始逐渐向封堵器表面和内部生长,封堵器力学性能和结构应基本保持不变(通常3

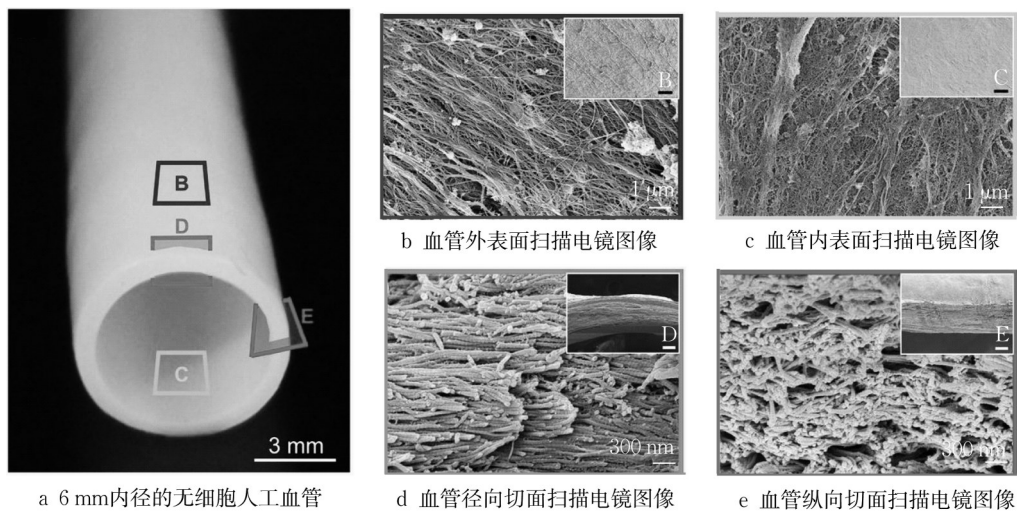


图 4 无细胞人工血管的微观结构^[37]

Fig. 4 Ultrastructure of the human acellular vessel matrix^[37]

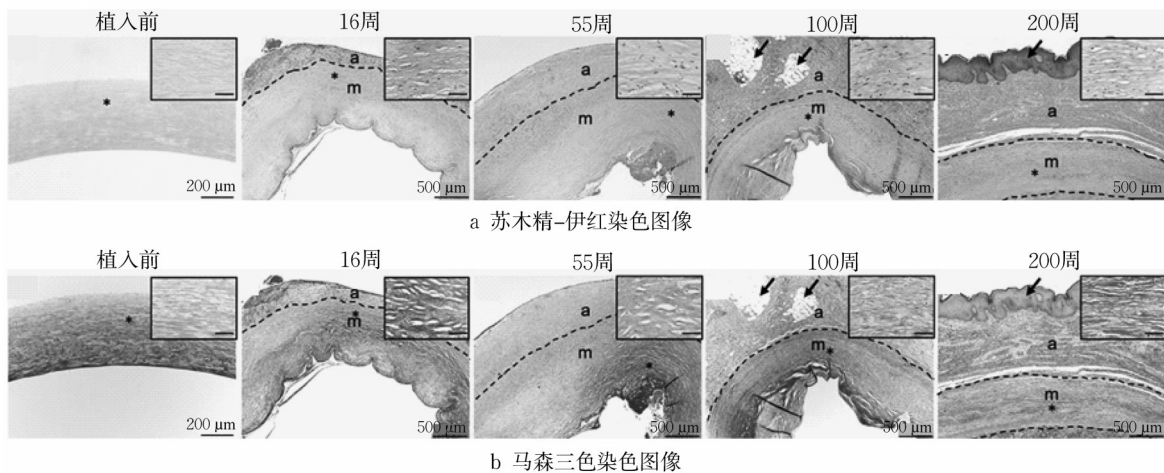


图 5 无细胞人工血管作为血液透析通路植入前和植入后的病理学染色图像^[37]

Fig. 5 Representative pathological staining of human acellular vessels before and after implantation^[37]

个月以内);在组织成熟期,全降解封堵器逐渐被人体吸收并被自体组织取代(6~12个月)。全降解封堵器材料的初始力学性能需要能够满足输送、释放和即刻封堵的要求,因此框架材料应当具备良好的弹性和韧性,以更好地贴合植入部位,而阻流膜则应当具有较高的强度,以承受血流压力。进一步考虑植入后的降解过程和组织修复再生进程,全降解封堵器的力学性能和结构在组织完成包裹前应当保持相对稳定,在组织修复重建完成后快速降解吸收。根据上述封堵器的性能要求,PDO和聚羟基脂肪酸酯(PHA)等可降解聚合物具有较好的组织顺应性,有望用于封堵器框架制备,而PLA、聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)等可降解聚合物具有一定的力学强度,有望用于阻流膜制备。然而现有聚合物材料的强度、韧性、降解性能与人体组织修复周期仍难以

完美匹配,其力学性能、降解性能和内皮化修复能力仍需进一步改善。此外,现有全降解聚合物封堵器缺乏形状记忆性能,在压握释放后难以完全恢复初始设计形态,可导致封堵不全甚至器械脱落,亟需开发新的全降解封堵器制备技术以增强其形状恢复能力,实现封堵器的成型和封堵稳定。国内可降解心脏封堵器的研发居于国际领先水平(图6),四川大学国家生物医学材料工程技术研究中心与上海形状记忆合金材料有限公司及中国医学科学院阜外医院在全降解心脏封堵器产品开发领域展开了紧密合作,研制出具有不同降解速率和力学性能的框架材料和阻流膜材料以及独特的成型锁定技术,开发出全球首个获批上市的全降解卵圆孔封堵器及室间隔封堵器,用于治疗心源性脑卒中及先天性室间隔缺损^[44-45],开发的全降解房间隔封堵器已进入国家药监

局注册阶段,开发的全降解左心耳封堵器完成了全球首例临床植入。先健科技(深圳)有限公司等开发的

的心脏封堵器采用 PLLA 材料制备框架和阻流膜,也已进入临床试验阶段^[46]。



全降解卵圆孔封堵器

全降解室间隔封堵器

可降解房间隔封堵器

图6 可降解心脏封堵器

Fig. 6 Degradable cardiac occluders

4 面临的挑战

4.1 制备可适配不同力学性能需求的可降解高分子材料

现有可降解高分子材料的机械性能无法完全满足心血管植入器械在强支撑固定、软组织替代和介入输送等多种使用条件下的力学性能需求,成为利用可降解高分子材料构建心血管植入器械过程中的最大限制因素。开发高强韧和具有形状记忆性能的新型硬材料,以及开发能够模拟人体心血管组织生物力学性能的新型软材料,将成为未来相当长一段时间内可降解高分子材料开发的主要方向。

4.2 开发降解速率可调的可降解高分子材料

现有可降解高分子材料的降解速率与心血管组织的修复或再生速度无法完全匹配,过快或过慢降解均会导致器械功能失效或造成并发症风险。因此,如何控制可降解高分子材料的降解速率以适配不同患者个体和不同植入部位的组织修复再生速度是开发可降解高分子材料过程中面临的一个重要挑战。

4.3 开发具有生物活性的可降解高分子材料

现有可降解合成高分子材料植入后有可能引起凝血应答反应和免疫应答反应,可能导致血栓或组织修复障碍,通过制备具有生物活性的可降解高分子材料,能够主动调控植入后的凝血和免疫反应,激活人体内源性组织修复能力,重建心血管组织天然结构并恢复其正常生理功能,是未来可降解高分子材料发展的重要方向。

5 结语

可降解心血管植入器械为心血管疾病的治疗提供了全新的途径和方法,基于可降解高分子材料制备的全降解冠脉支架和全降解心脏封堵器等心血管器械已在我国相继上市,标志着我国在可降解心血管材料研究及器械开发领域已经迈入国际先进水平。随着可降解高分子材料技术的不断发展,预计在不久的将来会有更多的创新型可降解心血管植入器械问世,为患者带来更好的治疗效果和生活质量。

作者贡献声明:

王云兵:论文撰写。

郭高阳:论文共同撰写。

参考文献:

- [1] 马丽媛,王增武,樊静,等.《中国心血管健康与疾病报告2021》概要[J].中国介入心脏病学杂志,2022,7:30.
MA Liyuan, WANG Zengwu, FAN Jing, *et al.* The synopsis of "Annual Report on Cardiovascular Health and Diseases in China (2021)" [J]. Chinese Journal of Interventional Cardiology, 2022, 7: 30.
- [2] WANG Y, LI G, YANG L, *et al.* Development of innovative biomaterials and devices for the treatment of cardiovascular diseases [J]. Advanced Materials, 2022, 34(46): 2201971.
- [3] KURAMITSU S, OHYA M, SHINOZAKI T, *et al.* Risk factors and long-term clinical outcomes of second-generation drug-eluting stent thrombosis: insights from the REAL-ST registry [J]. Circulation: Cardiovascular Interventions, 2019, 12(6): e007822.

- [4] BISSESSOR N. Current perspectives in percutaneous atrial septal defect closure devices [J]. *Medical Devices: Evidence and Research*, 2015, 8: 297.
- [5] OBIWELUOZOR F O, EMECHEBE G A, KIM D W, *et al.* Considerations in the development of small-diameter vascular graft as an alternative for bypass and reconstructive surgeries: a review [J]. *Cardiovascular Engineering and Technology*, 2020, 11: 495.
- [6] MALIKMAMMADOV E, TANIR T E, KIZILTAY A, *et al.* PCL and PCL-based materials in biomedical applications [J]. *Journal of Biomaterials Science(Polymer Edition)*, 2018, 29(7/9): 863.
- [7] MIDDLETON J C, TIPTON A J. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices [J]. *Biomaterials*, 2000, 21(23): 2335.
- [8] SABINO M A, GONZÁLEZ S, MÁRQUEZ L, *et al.* Study of the hydrolytic degradation of polydioxanone PPDx [J]. *Polymer Degradation and Stability*, 2000, 69(2): 209.
- [9] PARK J M, KIM D S, KIM S R. Nondestructive evaluation of interfacial damage properties for plasma-treated biodegradable poly (p-dioxanone) fiber/poly (L-lactide) composites by micromechanical test and surface wettability [J]. *Composites Science and Technology*, 2004, 64(6): 847.
- [10] GARLOTTA D. A literature review of poly (lactic acid) [J]. *Journal of Polymers and the Environment*, 2001, 9: 63.
- [11] GUPTA B, REVAGADE N, HILBORN J. Poly (lactic acid) fiber: an overview [J]. *Progress in Polymer Science*, 2007, 32(4): 455.
- [12] NAIR L S, LAURENCIN C T. Biodegradable polymers as biomaterials [J]. *Progress in Polymer Science*, 2007, 32(8): 762.
- [13] SABINO M, FEIJOO J, MÜLLER A. Crystallisation and morphology of poly (p-dioxanone) [J]. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 2000, 201(18): 2687.
- [14] BAI W, CHEN D, LI Q, *et al.* In vitro hydrolytic degradation of poly (para-dioxanone) with high molecular weight [J]. *Journal of Polymer Research*, 2009, 16: 471.
- [15] FENG Q, JIANG W, SUN K, *et al.* Mechanical properties and in vivo performance of a novel sliding-lock bioabsorbable poly-p-dioxanone stent [J]. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2011, 22: 2319.
- [16] MARTINS J A, LACH A A, MORRIS H L, *et al.* Polydioxanone implants: a systematic review on safety and performance in patients [J]. *Journal of Biomaterials Applications*, 2020, 34(7): 902.
- [17] HOUDART R, LAVERGNE A, VALLEUR P, *et al.* Polydioxanone in digestive surgery: an experimental study [J]. *The American Journal of Surgery*, 1986, 152(3): 268.
- [18] ESHRAGHI S, DAS S. Mechanical and microstructural properties of polycaprolactone scaffolds with one-dimensional, two-dimensional, and three-dimensional orthogonally oriented porous architectures produced by selective laser sintering [J]. *Acta Biomaterialia*, 2010, 6(7): 2467.
- [19] ABEDALWafa M, WANG F, WANG L, *et al.* Biodegradable poly-epsilon-caprolactone (PCL) for tissue engineering applications: a review [J]. *Reviews on Advanced Materials Science*, 2013, 34(2): 123.
- [20] SHRIVASTAVA A, DONDAPATI S. Biodegradable composites based on biopolymers and natural bast fibres: a review [J]. *Materials Today: Proceedings*, 2021, 46: 1420.
- [21] ASHAMMAKHI N, ROKKANEN P. Absorbable polyglycolide devices in trauma and bone surgery [J]. *Biomaterials*, 1997, 18(1): 3.
- [22] ORMISTON J A, SERRUYS P W. Bioabsorbable coronary stents [J]. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 2009, 2(3): 255.
- [23] SOMSZOR K, BAS O, KARIMI F, *et al.* Personalized, mechanically strong, and biodegradable coronary artery stents via melt electrowriting [J]. *ACS Macro Letters*, 2020, 9(12): 1732.
- [24] WANG D, XU Y, LI Q, *et al.* Artificial small-diameter blood vessels: materials, fabrication, surface modification, mechanical properties, and bioactive functionalities [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2020, 8(9): 1801.
- [25] HOLZER R, HIJAZI Z M. Interventional approach to congenital heart disease [J]. *Current Opinion in Cardiology*, 2004, 19(2): 84.
- [26] ROH J D, SAWH-MARTINEZ R, BRENNAN M P, *et al.* Tissue-engineered vascular grafts transform into mature blood vessels via an inflammation-mediated process of vascular remodeling [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, 107(10): 4669.
- [27] HIBINO N, MEJIAS D, PIETRIS N, *et al.* The innate immune system contributes to tissue-engineered vascular graft performance [J]. *The FASEB Journal*, 2015, 29(6): 2431.
- [28] MORENO K, MURRAY-WIJELATH J, YAGI M, *et al.* Circulating inflammatory cells are associated with vein graft stenosis [J]. *Journal of Vascular Surgery*, 2011, 54(4): 1124.
- [29] GUPTA P, MANDAL B B. Tissue-engineered vascular grafts: emerging trends and technologies [J]. *Advanced Functional Materials*, 2021, 31(33): 2100027.
- [30] SARKAR S, SALES K M, HAMILTON G, *et al.* Addressing thrombogenicity in vascular graft construction [J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 2007, 82(1): 100.
- [31] SÁNCHEZ P F, BREY E M, BRICEÑO J C. Endothelialization mechanisms in vascular grafts [J]. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 2018, 12(11): 2164.
- [32] 杨立, 罗日方, 雷洋, 等. 微创介入全降解血管支架和心脏瓣

- 膜国内外研发现状与研究前沿 [J]. 材料导报, 2019, 33(1): 40.
- YANG Li, LUO Rifang, LEI Yang, *et al.* Frontier research and development of minimally invasive and interventional fully biodegradable stent and heart valve [J]. *Materials Reports*, 2019, 33(1): 40.
- [33] ZONG J, HE Q, LIU Y, *et al.* Advances in the development of biodegradable coronary stents: a translational perspective [J]. *Materials Today Bio*, 2022, 16: 100368.
- [34] NIKLASON L E, LAWSON J H. Bioengineered human blood vessels [J]. *Science*, 2020, 370(6513): eaaw8682.
- [35] DURÁN-REY D, CRISÓSTOMO V, SÁNCHEZ-MARGALLO J A, *et al.* Systematic review of tissue-engineered vascular grafts [J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2021, 9: 771400.
- [36] RADKE D, JIA W, SHARMA D, *et al.* Tissue engineering at the blood-contacting surface: a review of challenges and strategies in vascular graft development [J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2018, 7(15): 1701461.
- [37] KIRKTON R D, SANTIAGO-MAYSONET M, LAWSON J H, *et al.* Bioengineered human acellular vessels recellularize and evolve into living blood vessels after human implantation [J]. *Science Translational Medicine*, 2019, 11(485): eaau6934.
- [38] CHANG W G, NIKLASON L E. A short discourse on vascular tissue engineering [J]. *NPJ Regenerative Medicine*, 2017, 2(1): 7.
- [39] DAHL S L, KYPSON A P, LAWSON J H, *et al.* Readily available tissue-engineered vascular grafts [J]. *Science Translational Medicine*, 2011, 3(68): 68ra9.
- [40] QUINT C, KONDO Y, MANSON R J, *et al.* Decellularized tissue-engineered blood vessel as an arterial conduit [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011, 108(22): 9214.
- [41] LAWSON J H, GLICKMAN M H, ILZECKI M, *et al.* Bioengineered human acellular vessels for dialysis access in patients with end-stage renal disease: two phase 2 single-arm trials [J]. *The Lancet*, 2016, 387(10032): 2026.
- [42] LIN C, LIU L, LIU Y, *et al.* Recent developments in next-generation occlusion devices [J]. *Acta Biomaterialia*, 2021, 128: 100.
- [43] SHI D, KANG Y, ZHANG G, *et al.* Biodegradable atrial septal defect occluders: a current review [J]. *Acta Biomaterialia*, 2019, 96: 68.
- [44] LI Z, KONG P, LIU X, *et al.* A fully biodegradable polydioxanone occluder for ventricle septal defect closure [J]. *Bioactive Materials*, 2023, 24: 252.
- [45] GUO G, HU J, WANG F, *et al.* A fully degradable transcatheter ventricular septal defect occluder: towards rapid occlusion and post-regeneration absorption [J]. *Biomaterials*, 2022, 291: 121909.
- [46] LI B, XIE Z, WANG Q, *et al.* Biodegradable polymeric occluder for closure of atrial septal defect with interventional treatment of cardiovascular disease [J]. *Biomaterials*, 2021, 274: 120851.